1898
Lane Medical Library

BEITRAG ZUR KENNTNIS
DER
HÄMATOGENEN PIGMENTBILDUNG.

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG
DER DOCTORWÜRDE IN DER MEDICIN UND CHIRURGIE
WELCHE MIT
GENEHMIGUNG DER HOHEN MEDICINISCHEN
FAKULTÄT DER VEREINIGTEN FRIEDRICHS-UNIVERSITÄT
HALLE-WITTENBERG
ZUGLEICH MIT DEN ANGEHÄNGTEN THESEN
SONNABEND, DEN 13. AUGUST 1898
MITTAGS 12 UHR
ÖFFENTLICH VERTEIDIGEN WIRD

CURT REICH
AUS HALLE A. S.

REFERENT: HERR GEH. MED.-RAT PROF. DR. EBERTH.

OPPONENTEN:
HERR CAND. MED. D. THEOL. LINKE.
HERR DR. MED. DANKWORTH.

HALLE A. S.
DRUCK VON EHRHARDT KARRAS.
1898.

Imprimatur:

Prof. Dr. Eberth,

h. t. decanus.

1898

Seit die zuerst von Breschet (1821)[1]) ausgesprochene Vermutung einer genetischen Beziehung zwischen dem Blutfarbstoff und dem in den Geweben verschiedentlich sich findenden gelben oder bräunlichen, körnigen Pigment — es wurde später von Neumann[2]) wegen seines Eisengehaltes als Hämosiderin bezeichnet — durch Beobachtungen von Bruch,[3]) Rokitansky[4]) u. a., namentlich aber durch Virchow's Untersuchungen über „die Pathologischen Pigmente" (1847)[5]) eine Bestätigung gefunden hatte, war die Morphologie der hämatogenen Pigmentbildung Gegenstand lebhafter Erörterungen. Nach Virchow konnte bekanntlich die Umprägung des Blutfarbstoffes zu Pigment auf 2 Wegen geschehen: einmal tritt das „Hämatin" aus den extravasierten roten Blutkörperchen aus, löst sich in der umgebenden Gewebsflüssigkeit und durchtränkt mit dieser die in der Nähe befindlichen zelligen Elemente, in deren Innern es bald als körniges Pigment sich niederschlägt. Beim zweiten Bildungsmodus bleibt der Blutfarbstoff an die Blutscheiben gebunden, diese werden allmählich „kleiner, dichter, dunkler" und „schrumpfen zu platten, scharf begrenzten, glänzend gelben oder roten Pigmentkörnern ein". — Neben diesen beiden Möglichkeiten sollte bald noch eine dritte grosse Bedeutung erlangen. Etwa gleichzeitig nämlich mit Virchow's Arbeit führten die von Kölliker,[6]) Ecker,[7]) Henle[8]) u. a. an Extravasaten und in der Milzpulpa gemachten Beobachtungen der „blutkörperhaltigen Zellen" einen völlig neuen blutzerstörenden Mechanismus ein: die Umwandlung der roten Blutkörperchen in Pigment im Protoplasmaleibe lebender Zellen. Aus diesem Befund haben, wie bekannt, Kölliker

und Ecker die hämatolytische Funktion der Milz abgeleitet. Als durch Recklinghausens,[9]) Preyers[10]) und Lieberkühns[11]) Untersuchungen die Genese dieser blutkörperhaltigen Zellen geklärt war, stellte Langhans[12]) auf Grund einer umfangreichen experimentellen Arbeit über hämatogene Pigmentbildung die Behauptung auf, dass nur die intracelluläre Pigmentmetamorphose korrekt bewiesen sei; die beiden Virchow'schen Modi seien dagegen „unbewiesen" und „im höchsten Grade unwahrscheinlich". Es konnte nicht fehlen, dass eine Theorie, die mit so absoluter Ausschliesslichkeit eine Entstehungsweise als die allein giltige hinstellte, angefochten wurde. Es ist denn auch in der That für fast alle seither über hämatogene Pigmentbildung veröffentlichten Arbeiten, so die von Orth,[13]) Arnold,[14]) Cordua,[15]) Quincke,[16]) Neumann,[17]) M. B. Schmidt,[18]) Dürck[19]) und Latschenberger,[20]) charakteristisch, dass sie einen oder beide der Virchow'schen Bildungstypen verteidigen. Und heute ist hinsichtlich der Pigmententstehung aus den roten Blutkörperchen nur eben so viel sicher erreicht, dass neben der Langhans'schen intracellulären Pigmentbildung die beiden von Virchow gezeigten Möglichkeiten völlig zu Recht bestehen.

Bei einer genaueren Durchsicht der hier summarisch namhaft gemachten Arbeiten wird man nicht übersehen, einmal dass die Untersuchungen fast ausschliesslich auf extravasiertes Blut sich beziehen, und ferner, dass in der Diskussion zwei Fragen besonders bevorzugt wurden: die Bedeutung der blutkörperführenden Zellen und dann die Bildung körnigen (eisenhaltigen!) Pigments aus diffundiertem Blutfarbstoff. Für die Milz, deren hämatolytische Funktion seit Kölliker und Ecker als gesichert angesehen wurde — nur neuerdings ist sie von Biondi[21]) und Latschenberger[22]) in Abrede gestellt worden; ob mit Recht bleibt zu entscheiden — für die Milz galten eben allgemein die blutkörperhaltigen Zellen als blutzerstörende Mechanismen, und was die Pigmentbildung in Extravasaten betraf, so stritt man seit Langhans hauptsächlich darüber, ob die Virchow'sche Diffusion des Blutfarbstoffs und die Pigmentbildung aus gelöstem Hämoglobin wirklich so unwahrscheinlich wäre,

wie Langhans behauptet hatte. Der dritte Modus — Langhans hatte ihn, wie erwähnt, als unbewiesen gekennzeichnet! — fand zwar auch seine Verteidiger, aber deren Angaben über die Morphologie dieses Vorganges sind spärlich. Es möchte scheinen, als hätte man sich mit dem Hinweis auf die ältere Virchow'sche Darstellung begnügt. Zudem bezogen sich diese Notizen auf die betreffenden Vorgänge in Extravasaten; die direkte Pigmentmetamorphose der Erythrocyten in der Milz wurde verhältnismässig wenig berücksichtigt.

Ich habe nun den Versuch gemacht, dieser Frage näher zu treten, und habe dabei als Untersuchungsobjekt die Milz von Rana esculenta gewählt, der ich mich gelegentlich anderer histologischer Untersuchungen zugewandt hatte.

In meinen Präparaten war mir der oft ausserordentliche Reichtum der Froschmilz an Pigment aufgefallen, das dem beim Frosch wohl in allen Organen anzutreffenden autochthonen Pigment durchaus unähnlich war, dagegen einen ausgesprochen hämatogenen Charakter zeigte. Das legte die Frage nach seiner Entstehung nahe und gab bei der Fülle des vorhandenen Pigments gleichzeitig zu der Hoffnung Anlass, vielleicht durch Nachweis von Uebergangsformen den Modus der Umwandlung vom intakten roten Blutkörperchen bis zum fertigen Pigment feststellen zu können. Und dieser Modus ist die direkte Pigmentmetamorphose freier, also nicht in Zellen eingeschlossener Erythrocyten.

Ein glücklicher Zufall war es, dass ich mich mit der Arbeit gerade im Spätherbst und im Winter beschäftigte: ich hatte infolge davon sehr geeignetes Untersuchungsmaterial, nämlich Winterfrösche, bei denen notorisch eine Zunahme des Pigments besteht. Dass die Tiere in der Gefangenschaft gehungert hatten, konnte ich ausserdem als günstigen Umstand betrachten, da z. B. Remak [citiert bei Hoyer] Nahrungsmangel und Pigmentauftreten in der Froschmilz in Beziehung setzt; und Hoyer[23]) erwähnt, dass er bei Wintertritonen, die in der Gefangenschaft gehungert hatten, bedeutende Pigmentanhäufung in Körnern und Ballen im Reticulum, sowie eine Verminderung und partielle Ver-

unstaltung der Erythrocyten im Reticulum und in den Venen gefunden habe. Die relative Grösse der Amphibienerythrocyten kam ebenfalls in Betracht, da an ihnen Einzelheiten der Pigmentmetamorphose sich voraussichtlich besser verfolgen liessen, als an den kleineren Säugerblutscheiben. Dadurch dass die Amphibienblutscheiben kernhaltig sind, erhielten die Untersuchungen eine breitere Basis, denn es handelte sich jetzt bei dieser Pigmentmetamorphose nicht nur um destruktive Veränderungen an Gebilden, denen die Bezeichnung „Zelle" nicht mehr zukommt, wie die kernlosen Blutscheiben ja sind, sondern gleichzeitig um eine Form des Zellunterganges! —

Bevor ich mich der Besprechung meiner Befunde zuwende, sei es erlaubt, einige kurze Notizen über die angewandte **Technik** vorauszuschicken.

Zur Orientierung über die normalen Erythrocyten von Rana esculenta sah ich eine Reihe von Deckglasblutpräparaten durch, die auf folgende Weise hergestellt worden waren. Mit dem lebend dem Körper entnommenen Froschherzen, dessen Spitze durch einen Scherenschnitt abgetragen war, wurden ein oder mehrere zarte Abstriche auf einem zuvor mit Alkohol-Aether gereinigten Deckgläschen gemacht. Man umgeht so das ziemlich umständliche Ausbreiten eines Bluttropfens zwischen zwei Deckgläschen und erhält bei einiger Uebung eine Schicht äusserst fein verteilten Blutes, das unmittelbar dem lebenden Gefäss entnommen und auf das Deckplättchen übertragen, also wohl einwandsfrei „lebendfrisch" verarbeitet wird. Nach dem Lufttrockenwerden des so beschickten Glases wird das Blut alsbald durch kurzes Eintauchen in Sublimat-Osmiumsäure-Lösung (etwa 10 bis 15 ccm wässrige concentrierte Sublimatlösung + 2—3 Tropfen 2 % Osmiumsäure) fixiert, in destilliertem Wasser abgespült und weiter behandelt. Bei peinlicher Sauberkeit der Gläser, raschem Manipulieren, bei Vermeidung schädigender Einflüsse (Zudringen der Atemluft u. s. w.) erhält man so ganz vorzügliche Präparate, und zudem hat diese Methode den Vorzug, dass sie ein rascheres Arbeiten ermöglicht, als z. B. die Ehrlich'sche Fixation durch zweistündiges Erhitzen. Bekanntlich hat Pappenheim [24]) diese Sublimatosmiumfixation für Deckglaspräparate angegeben. Ich habe nun versucht, vom Milzsaft in gleicher Weise Präparate zu gewinnen. Von der Schnittfläche der lebendfrisch halbierten Milz wurde nach obigem Verfahren ein Abstrich auf einem Deck-

glas gemacht, bezüglich die Schnittfläche mehrere Male vorsichtig auf dem Gläschen abgetupft; Fixation etc. wie oben. Aber diese Präparate liessen an Pigmentkörnern und degenerierenden Erythrocyten im Vergleich zu Bildern, wie ich sie bereits aus Schnittpräparaten kannte, eine derartige Dislokation zusammengehöriger Partikel erkennen, dass ich nach einer Reihe weiterer ebenso vergeblicher Versuche, und da ausserdem die Untersuchung frischen zerzupften Materials den gleichen Nachteil besitzt, mich ausschliesslich auf Schnittpräparate beschränkte. An solchen allein sind auch die unten beschriebenen Befunde gemacht.

Hierbei wurde die Milz als Ganzes oder nach vorheriger Halbierung lebendfrisch in das Fixativ eingebracht und schliesslich nach der Paraffinmethode eingebettet. Die Schnittdicke schwankte zwischen 3 und 5 μ. Als Fixationsflüssigkeiten wurden Zenkers Lösung, concentrierte wässrige Sublimatlösung (auch kochend!), Formol (4 % Formaldehydlösung), Sublimat-Alkohol (concentrierte wässrige Sublimatlösung Alkohol absol. ää.), und 2 Kombinationen von Sublimat mit Formol verwandt. Davon haben sich Zenkers Gemisch und kochende Sublimatlösung durchaus nicht bewährt: die Erythrocyten waren arg verunstaltet, vielfach zu formlosen granulierten Massen geworden. Sublimat-Alkohol fixierte zwar die Kerne der Erythrocyten gut, rief aber ebenfalls eine Granulierung des Protoplasmas hervor. Sublimat (kalt) und Formol gaben noch die besten Resultate. Auch die versuchsweise angewandten Kombinationen von Sublimat und Formol*) fixierten ganz gut.

Freilich eins darf nicht verschwiegen werden: eine so vollkommene Konservierung der Erythrocyten, wie in Deckglaspräparaten, scheint sich in Schnitten nicht erreichen zu lassen, selbst wenn, wie an Reticulum- und Pulpazellen zu erkennen, das Präparat sonst gut fixiert ist. Tritt auch keine Deformierung der Blutscheibe ein (die elliptische Form ist gewahrt, der Contour glatt), so findet man doch häufig eine Concentration des Hb nach irgend einer Stelle des Oikoids, den von Arnold (a. a. O.) beschriebenen Erscheinungen analog. Die Kerne der Blutzellen sind meist gut fixiert, zeigen jedoch vielfach eine auffallend starke Affinität zum betreffenden Kernfarbstoff, die sich im Vergleich zu den Leucocyten- und Bindegewebskernen bei adjektiven Färbemethoden in leichter Ueberfärbbarkeit, bei subtraktiven in einer zögernden Abgabe der Farbe kundgiebt. Gleichwohl kann man bei einiger Uebung und mit Hilfe starker Durchleuchtung

*) a. Käufliches Formol (also etwa 40 % Formaldehydlösung) statt, wie üblich, mit Wasser, mit concentrierter wässriger Sublimatlösung im Verhältnis 1 : 10 verdünnt.
b. Sublimat bis zur Sättigung gelöst in dem als Fixativ üblichen Formol, d. h. der 4 % Formaldehyd-Lösung.

präformierte Pyknose und artificielle Ueberfärbung sehr wohl auseinander halten, zumal letztere nie so hochgradig ist, dass sie die Kernstruktur bis zur Unkenntlichkeit entstellte. Auch trifft man diese Erscheinung nicht an allen Erythrocyten, sodass man beim Durchsuchen günstiger Schnitte selbst bei strenger Auslese noch eine genügende Ausbeute hat.*)

Zur Färbung der Erythrocyten wurde für Deckglaspräparate Orange G und Methylgrün (nach einander) verwandt, ferner Orange G und Bordeaux R + Methylgrün; die Kombination der beiden letzten Farben ermöglicht bekanntlich eine Doppelfärbung des Kernes, indem das „Chromatin" das basische Methylgrün an sich zieht (Basichromatin) und der „achromatische Kernsaft" mit der sauren Anilinfarbe sich färbt (Oxychromatin).[25]) Die Anilinfarben haben aber einen Nachteil, ihre Transparenz. Aus dem Grunde kamen neben dem Methylgrün als Kernfarbe auch die meistbenutzten Blauholzfarbstoffe, Hämalaun (P. Mayer) und Hämatoxylin (Böhmer) in Anwendung; an Schnitten letztere ausschliesslich, da hier die obige Doppelfärbung der Erythrocyten nicht gelang. Angesichts der interessanten Kernbilder, die diese Zweifachfärbung in Deckglaspräparaten bot, kann ich ihr Misslingen an Schnitt-Erythrocyten nur um so mehr bedauern, als sie vielleicht gerade an degenerierenden Kernen Befunde geliefert hätte, die das Verhalten des Basi- und Oxychromatins beim Kerntod veranschaulicht hätten. — Ausser Orange G wurden für Schnitte als Protoplasmafarben (hauptsächlich, wie nahe liegend, mit Rücksicht auf die Erythrocyten) andere sauere Farben, wie Eosin, S-Fuchsin und Congo-Rot benutzt; es wird dadurch ein stärkerer Kontrast des Erythrocytenprotoplasmas zu dem gelben Pigment erzielt, als bei Färbung mit Orange G.

Betrachtet man ein in der genannten Weise hergestelltes Präparat der Milz von Rana esculenta, so lässt ein solches Uebersichtsbild die abwechslungsreiche Zeichnung, wie sie an Säugermilzen sich findet, vermissen. Die Trabekel, die scharf umschriebenen Malpighi'schen Körper, die zahlreichen Gefässdurchschnitte fehlen; statt dessen erhält man ein gleichmässig marmoriertes Bild, das als einzige hervor-

*) Wenngleich also zugegeben werden muss, dass in den Präparaten nicht alle Erythrocyten einwandsfrei fixiert sind, so darf doch dabei ein Moment nicht unberücksichtigt bleiben: die Dünne der Schnitte (3—5 μ!). Diese wird bei der relativen Grösse der Erythrocyten von Rana zur Folge haben, dass sehr viele Blutscheiben zerschnitten werden und nur ein Teil derselben im Präparat sichtbar ist, wodurch leicht der Eindruck einer erheblichen Deformierung vorgetäuscht werden kann.

tretende Gebilde Pigmenthaufen und stellenweise Leucocytenanhäufungen in unregelmässiger Anordnung erkennen lässt. Die Pulpa erscheint mehr als ein einförmig strukturiertes Gewebe, in dem lymphoide Zellen und Erythrocyten sozusagen „diffus“ verteilt sind. Diese geringe Differenzierung wird offenbar bedingt durch den Bau des Reticulums, das ein fast völlig gleichförmiges Netzwerk mit überall ziemlich gleichbleibender Maschenweite darstellt; die Fäden des Netzes sind Ausläufer der Reticulumzellen.[26]) Das Lumen der einzelnen Maschen ist klein; es erreicht im Durchschnitt etwa die Grösse einer roten Blutzelle von Rana, doch ist es häufig noch kleiner, so dass in einer Masche nur ein kleiner Leucocyt Platz finden kann. — Im Reticulum findet man nun in den Maschenräumen Erythrocyten — was für einen lacunären Kreislauf spricht —, Pigmentpartikel und lymphoide Zellen. Die letzten lassen mehrere differente Formen erkennen: einkernige, grosse und kleine Leucocyten; polymorphkernige Leucocyten, darunter viele mit α-Granulationen — acidophile Zellen fanden sich oft massenhaft in den Lymphspalten der bindegewebigen Kapsel; — blutkörperhaltige Zellen (doch enorm selten!); und pigmentführende Zellen, letztere vielfach mit ausgesprochnen Zeichen des Zerfalls. Riesenzellen in der Pulpa kamen nicht zur Beobachtung.

Die oben erwähnten Leucocytenanhäufungen sind dieselben, die Hoyer[27]) im Reticulum der Froschmilz „regellos zerstreut“ gefunden hat, und die er, obwohl die scharfe Umgrenzung und die Eigenarterie ihnen vielfach fehlt, als die „Follikel oder Malpighi'schen Körperchen der Autoren“ deutet. Ich habe sie in jedem Schnitt zu mehreren angetroffen. Hoyer erwähnt ja auch, dass sie gerade bei Rana esculenta häufiger sind, als bei den übrigen einheimischen Anuren. Ich habe ferner in einer Milz an Stellen, die der Grösse und Form nach vielleicht solchen Follikeln entsprechen konnten, statt ihrer leeres Reticulum gesehen. Ob jedoch diese Stellen Hoyers „verödeten Follikeln“ entsprechen, vermag ich nicht zu entscheiden, da ich die von Hoyer erwähnte sie umgebende „breite Zone polymorph-

kerniger, granulierter Zellen“ vermisst habe, auch nicht angeben kann, ob die von mir beobachteten Stellen dieselbe Maschenweite besassen, wie Hoyer's „ziemlich dichtes“ Reticulum. — An der citierten Stelle heisst es: „Mit dem Verschwinden von Leucocyten scheint das Auftreten von Pigmentkörnern im Reticulum und in den leeren Follikeln Hand in Hand zu gehen“. In diesem Sinne liesse sich vielleicht die Thatsache deuten, dass, wie ich häufig beobachten konnte, inmitten der Leucocytenmassen solcher Follikel Pigment, zuweilen sogar in ganz erheblichen Mengen, — bereits? — abgelagert war. — Ferner liegen, wie Billroth[28]) und Hoyer selbst beschreiben, die Follikel den Gefässen (Arterien) dicht an und umschliessen sie sogar bisweilen. Kann man nun zwischen Pigmenthaufen und Gefässen ähnliche Lagebeziehungen nachweisen, so würde das die Vermutung Hoyer's unterstützen; und ich habe in der That verschiedene Male unmittelbar an oder inmitten von Pigmenthaufen längs- bezgl. quergetroffene Gefässe beobachten können, ein Befund, der einen Ersatz der Leucocyten in den Follikeln durch Pigment, wie mir scheint, ziemlich wahrscheinlich macht — wenigstens für die perivasculären Pigmentdepots. — Freilich muss hervorgehoben werden, dass das Pigment nicht etwa ausschliesslich längs der Gefässe sich ablagert. Vielmehr scheint ausserdem das Gewebe an der Oberfläche des Organs ein in hohem Masse bevorzugter Platz der Pigmentablagerung zu sein, sei es dass die Pigmenthaufen hier direkt der bindegewebigen Kapsel anliegen, oder nur in geringem Abstande davon sich finden. Man trifft in dieser Region zwar auch solche Follikel an, doch numerisch in gar keinem Verhältnis zu den massenhaften Pigmentanhäufungen, die hier zur Beobachtung kommen; auch sind hier die Pigmentdepots noch weniger scharf begrenzt als die genannten Follikel, sodass eine Substitution der Leucocytenmassen durch Pigment hier wohl kaum in Frage käme.

Vielmehr glaube ich, dass bei der Pigmentablagerung den Strömungsverhältnissen eine hohe Bedeutung wird beigemessen werden müssen, da ja bei der ausserordentlichen Verteilung des Blutstroms im Reticulum der Milz die Ge-

schwindigkeit der strömenden Flüssigkeit erheblich herabgesetzt, stellenweise vielleicht fast völlig aufgehoben ist. Die Gefässe streben nach ihrem Eintritt in das Organ dessen Innerm zu, wo ihre Verzweigungen in das „cavernöse Netzwerk“ der Pulpa (Billroth) übergehen. Hier im Innern des Organs, also noch nahe den Einmündungsstellen der Gefässe in die Pulpamaschen, ist der Blutstrom noch am wenigsten gebrochen; je näher der Peripherie, desto mehr wird er abgeschwächt, und in der unmittelbar subcapsulären Zone wird die Flüssigkeit nahezu stagnieren. Ebenso wäre im Maschenwerk um die grösseren Gefässe eine Verminderung der Strömungsgeschwindigkeit leicht erklärlich. Ich möchte es nun für sehr wahrscheinlich halten, dass gerade durch diese Strömungsverhältnisse in gewissen Bezirken des Organs, nämlich dort wo fast keine Zirkulation mehr ist, besonders günstige Vorbedingungen für die Pigmentdeponierung geschaffen werden, indem hier die etwa in der Flüssigkeit treibenden Pigmentteilchen sedimentieren (cf. Latschenberger) oder auch alternde Erythrocyten, die an Elastizität und Glätte eingebüsst haben, leichter in dem Netzwerk zurückgehalten werden und dem Untergang verfallen, als die geschmeidigen intakten Blutkörperchen. — Allerdings verkenne ich nicht, dass dabei noch die Frage offen bleibt, warum dann das Endprodukt des Erythrocytenuntergangs, die Pigmentkörner, in den genannten günstigen Zonen sich nicht unterschiedslos diffus ablagert, sondern, wie die Präparate zeigen, doch in mehr oder weniger abgetrennten Haufen. Ob dabei in dem langsam zirkulierenden Gewebssaft doch strichweise eine intensivere Strömung vorherrscht und diese auf engere, für die alternden Erythrocyten unpassierbare Reticulumpartieen trifft, so dass hier eine Aufstauung corpusculärer Elemente einträte, dass ist eine Vermutung, für die ich Beweise nicht zu erbringen vermag.

Diese Pigmenthaufen nun, die — ich möchte mich des mineralogischen Terminus bedienen — meist „nesterweise“ im Parenchym „eingesprengt“ sind, scheinen mir keine stabilen unveränderlichen Gebilde zu sein; wenigstens habe ich in meinen Präparaten Bilder gesehen, die auf Ver-

änderungen in denselben hinzudeuten scheinen. — Schon schwache Vergrösserungen lassen deutlich erkennen, dass die Pigmentnester nicht einheitliche grosse Aggregate vieler einzelner Pigmentkörnchen sind, dass sie vielmehr aus einer mehr oder weniger grossen Anzahl kleiner meist rundlicher Pigmentkörnchenballen sich zusammensetzen, die durch verschieden breite, scheinbar spaltförmige Interstitien gegeneinander getrennt sind. Wendet man starke Linsen an, so erweisen sich diese Interstitien als Reticulummaschen, die jetzt auch ihre länglichen, verschieden breiten Kerne mit dem charakteristischen feinfädigen, zierlichen Chromatingerüst und einem oder mehreren Chromatinnucleolen mehr hervortreten lassen. Die kleineren, gleichsam sekundären Pigmentcomplexe erscheinen demgemäss wie Ausgüsse der Reticulumräume und sind eben durch deren Wandungen von einander gesondert. Uebrigens schliessen die Reticulumzellen in ihrem schmalen Zellleib häufig kleine Pigmentkörnchen ein; man kann das besonders deutlich in Präparaten erkennen, die der Eisenreaktion (Ferrocyankalium und Salzsäure) unterworfen worden sind. — Weiterhin findet man Pigmentnester, in denen die genannte Sonderung in die sekundären Pigmentballen nicht mehr so ausgesprochen ist. Die Interstitien sind schmäler geworden, und die Reticulumkerne zeigen degenerative Veränderungen. Statt eines feinen Chromatinnetzes sieht man in ihnen jetzt im Innern und an der Peripherie gröbere unregelmässige Chromatinklumpen, daneben zuweilen noch eine diffuse Färbung des Kernsaftes; es ist offenbar eine Dekonstitution des Kernes im Sinne der Karyorrhexis eingetreten. Vielfach kann man sehen, wie solche degenerierende Kerne an einer oder selbst an mehreren Stellen ihrer Peripherie Einbuchtungen zeigen, als hätte daselbst ein Druck auf sie eingewirkt; und wirklich liegen solchen eingedrückten Stellen der Kernoberfläche haufig Pigmentkörner unmittelbar dicht an, was in den zuerst beschriebenen Pigmentnestern nicht der Fall war. Dort sah man auch deutlich das Protaplasma der Reticulumzellen, hier ist es sichtlich rarefiziert und atrophisch. — Als dritte Stufe in diesen Veränderungen der Pigmentdepots könnte

man die Bilder deuten, in denen die Interstitien mehr oder weniger verstrichen sind; die anfänglich karyorrhektischen Reticulumkerne sind durch karyolytische Vorgänge abgeblasst und teilweise oder ganz der Beobachtung entzogen; nur vereinzelt sieht man noch unregelmässige Chromatinpartikel inmitten der Pigmentmassen. Das Protoplasma der Reticulumzellen ist vollständig zum Schwund gekommen. Die Pigmentnester, die anfänglich eine scharfe Sonderung in kleinere, ich möchte sagen „spröde" erscheinende Pigmentballen erkennen liessen, bestehen jetzt aus einer mehr gleichmässigen Körpermasse: man erhält den Eindruck, als sei eine Auflockerung des Ganzen vor sich gegangen. Die einzelnen kleinsten Pigmentkörnchen zeigen keine Veränderung, nur ihre gegenseitigen Abstände erscheinen vergrössert. Ob nun durch diese Auflockerung der Pigmentaggregate, die in den sekundären Ballen, d. h. also den Ausgüssen der Reticulumräume ihren Anfang genommen haben muss, ein dauernder Druck auf die Reticulumzellen ausgeübt und deren Schwund durch Druckatrophie herbeigeführt worden ist, möchte ich auf Grund der oben beschriebenen Bilder als ziemlich wahrscheinlich ansehen. Zwei Fragen, nach der Ursache und der Bedeutung dieser Auflockerung, müssen dabei allerdings noch unbeantwortet bleiben. Wollte man die Ursache, was nahe liegt, vielleicht in einer Quellung des Pigments suchen, so müsste man entsprechende Veränderungen an den einzelnen Pigmentkörnchen wahrnehmen können, was jedoch, wie schon oben gesagt, nicht möglich ist. Auch die teleologische Bedeutung der Auflockerung ist nicht minder unerklärt. Hat man vielleicht in ihr eine Vorbereitung zur weiteren Umwandlung des Blutfarbstoffes im Kreislauf der Blutkörperbildung und -Zerstörung zu sehen, sozwar dass an den jetzt nur mehr lose zusammenhängenden Pigmentkörnchen eine phagocytäre Thätigkeit amöboider Zellen in Funktion treten könnte? — Es sind dies jedoch nur Vermutungen, für die eine Bestätigung zur Zeit noch aussteht.

Ich habe mich bei diesen gröberen Verhältnissen der Milz und deren Pigment etwas aufgehalten und die Befunde

eingehend geschildert, da mir besonders der letzte, die Wandlungen in den Pigmentdepots interessant schienen und meines Wissens auch noch nicht beschrieben sind. Es sei, bevor ich zu der Entstehung des Pigmentes übergehe, das Pigment selbst nach seiner Morphologie kurz charakterisiert.

Die eigentlichen einzelnen Pigmentkörnchen, die durch massenhafte Ablagerung und Kongregation die oben beschriebenen Pigmentballen und Pigmentnester bilden, erscheinen bei starken Vergrösserungen (Zeiss, Achromat $^1/_{12}$, Huygh.-Ocul. 3 bezw. 4) als meist rundliche homogene Partikel, deren Grösse selten den Umfang eines Erythrocytenkernes (von Rana) überschreitet, dagegen abwärts die Kleinheit feinsten Sedimentes erreichen kann. Seltener sind zackige Körner; Krystalle sah ich nie. Allen ist, wie schon erwähnt, die Homogenität eigen, sodass besonders rundliche Formen als Tropfen imponieren können. Und nur dadurch, dass sie stets in grösserer Anzahl dicht zusammengeballt sind, — die kleinsten dabei häufig die Lücken zwischen den grösseren ausfüllend, — rufen sie das Bild des ungleich zusammengesetzten „körnigen Pigments“ hervor, eine Bezeichnung, die also nur für bereits grössere Aggregate von Pigmentkörnern, nicht für das einzelne Pigmentkorn zutreffend ist. Ich kann hierin Latschenbergers Beschreibung vom Pigment des Pferdeblutes völlig bestätigen, auch er beschreibt die kleinsten Körnchen als homogen. Nur „Schollen“, wie er sie schildert, habe ich nicht gesehen; auch die grösseren einheitlich scheinenden Pigmentmassen (die Ausgüsse der Reticulumräume s. o.) haben auf mich stets nur den Eindruck von fest zusammengefügten Konglomeraten gemacht, deren einzelne Partikel leicht in ihrem gegenseitigen innigen Kontakt gelockert werden können. Latschenberger dagegen nimmt für die Mehrzahl der Schollen eine mehr oder weniger stark gefärbte homogene Grundsubstanz an, in welche die dunkleren Pigmentkörnchen eingebettet sind; er ist deshalb auch völlig zu der Bezeichnung „Schollen“ berechtigt.

Was die Färbung der Pigmentkörnchen anlangt, so ist sie eine relativ eintönige: es herrscht ein honiggelber Ton

vor, meist mit einem mehr oder weniger intensiven Stich ins Grünliche. Grössere Körnchen erscheinen dunkler als kleine, infolge ihres grösseren Dickedurchmessers. Die grosse Mannichfaltigkeit der Nüancen von Gelb, Rot Braun u. s. w., die sonst an hämatogenem Pigment beobachtet und beschrieben worden ist, fehlt also hier in der Froschmilz völlig. Ueber die Färbung des Pigments kann man übrigens an mehrfach gefärbten Präparaten dadurch getäuscht werden, dass das Pigment die Neigung hat, saure Anilinfarben, wie Eosin, Rubin S, Fuchsin S, Bordeaux R, Corallin, Orange G an sich zu ziehen. Nur mit „Kernfarben" behandelte Schnitte lassen jedoch die ursprüngliche Farbe ohne weiteres erkennen.

Ein Befund, den ich allerdings nicht deuten kann, sei noch erwähnt. Man findet — in den einzelnen Milzen verschieden häufig — in den Pigmentnestern, und zwar nur in diesen, inmitten der gelben Körneraggregate massige plumpe Pigmentbrocken oft im Umfang von 4 oder mehr Erythrocyten, die bei ihrer intensiv dunklen Farbe (Sepia bis Schwarz) beim ersten Anblick wie grobe Verunreinigungen des Präparates erscheinen könnten. Diese Partikel erinnern in ihrem ganzen Aussehen an das von Eberth [29]) beschriebene Pigment in der physiologisch melanämischen Leber von Rana. Ihre Gestalt ist meist rundlich, der Contour scharf, die Färbung gleichmässig dunkel und undurchscheinend. Andere zeigen an einer oder mehreren Stellen eine Aufhellung, dazu Unregelmässigkeiten des Contours, sodass der Eindruck hervorgerufen wird, als finde ein Zerbröckeln des grossen Klumpens statt; und schliesslich erkennt man aus anderen Befunden, wie aus dem anfänglichen grossen Pigmentblock unzählige sepiabraune runde Körnchen hervorgegangen sind, die manchmal durch ihr haufenweises Zusammenliegen und ihre Gestalt an Staphylokokken erinnern können, denen sie an Grösse etwa gleich sind. Ich habe diese Körnchen neben anderen Pigmentpartikeln auch in lymphoiden Zellen gesehen. Ueber die Entstehung dieser Pigmentart, ihre etwaige Bedeutung und ihr endliches Schicksal kann ich keine Angaben machen.

Die roten Blutkörperchen von Rana, aus denen das oben beschriebene gelbe bezw. grünlich-gelbe Pigment, wie erwähnt, durch direkte extracelluläre Pigmentmetamorphose hervorgeht, lassen, wie Pappenheim[30]) gezeigt hat, zwei durch die Eigenart ihrer Kerne unterschiedene Haupttypen erkennen: Normoblasten und Megaloblasten, von denen die Megaloblasten in der Regel noch durch einen grösseren Umfang sich auszeichnen. Die Normoblasten besitzen schmale, scharf contourierte Kerngerüstfäden, die relativ weite Lücken zwischen sich lassen, dagegen ist bei den Megaloblasten das Fadenwerk des Kernes breit und „weich" und umschliesst verhältnismässig enge Maschenräume. Dazu kommt ein eminenter Unterschied im färberischen Verhalten: in den Normoblastenkernen färbt sich das Chromatin kräftig und dunkel, während die Megaloblastenkerne eine zarte durchsichtige Färbung des chromatischen Gerüstes aufweisen. Auch der Zellleib der beiden Erythrocytenarten, das homogene HB-haltige Protoplasma, zeigt einen Unterschied. Die Normoblasten erscheinen „dichter", resistenter, ich möchte sagen wie aus haltbarerem, spröderem Material, die Megaloblasten zart, weich, „protoplasmatisch", und meist auch blasser. Es könnte scheinen, als seien die Normoblasten zum körnigen Zerfall mehr disponiert, als die Megaloblasten, die infolge ihrer weicheren Konsistenz mehr zum Zerfliessen und zur Auflösung neigten. — Gleichwohl habe ich den Zerfall in Pigmentkörner wie an Normoblasten, so auch an solchen Erythrocyten gesehen, die sich durch ihren Kern als Megaloblasten charakterisierten; doch an letzteren nur selten, entsprechend ihrem spärlichen Vorkommen.

Ich habe nun in meinen Präparaten eine Reihe von Uebergangsbildern gefunden, die einen Schluss auf den Verlauf der direkten extracellulären Pigmentmetamorphose gestatten.

Das Bild der intakten roten Blutzelle von Rana ist bekannt: eine scharf contourierte, elliptische Scheibe mit in der Längsachse eingestelltem länglichen Kern; die das HB enthaltende Substanz des Zellleibes ist völlig homogen. An dieser setzen die destruktiven Veränderungen ein. Der

Protoplasmasaum verliert an einer oder mehreren Stellen seiner Randzone die Homogenität; die Zellsubstanz wird trübe und erscheint starrer, spröde und bröckelig, zeigt jedoch noch die Färbung des Zellleibes. Eine scharfe Demarkationslinie zwischen „Gesundem“ und „Krankem“ fehlt, vielmehr besteht ein allmählicher Uebergang zwischen der intakten Zellsubstanz und den beschriebenen Partieen. — Bald sieht man nun, wie an den so alterierten Stellen ein wirklicher Zerfall in verschieden grosse Körnchen eintritt, während der übrige Zellleib und ebenso der Kern noch völlig intakt bleiben. So entstehen Bilder, in denen das homogene Protoplasma Lücken und Defekte aufweist, die aber von verschieden grossen mehr oder weniger rundlichen Körnchen ausgefüllt werden. Diese Körnchen sind typische Pigmentkörner: sie nehmen die Protoplasmafarbstoffe nicht so leicht auf, wie intakte Erythrocytenzellsubstanz, wahren vielmehr die oben beschriebene charakteristische honiggelbe Färbung, sie haben die gleichen Grössenverhältnisse wie die einzelnen Körner in den erwähnten Pigmentnestern, und vor allem, sie geben mit Ferrocyankalium und Salzsäure die Eisenreaktion, Eigenschaften, die das hämatogene Pigment, wie ich es in der Froschmilz fand, auszeichnen. — Diese Bilder sind also ein eklatanter Beleg für Israels Vermutung eines partiellen Zelltodes:[31]) an einem Pol kann der Erythrocyt schon in totes Pigment zerfallen sein, und am anderen Pol und am Kern zeigt er noch keine Veränderungen, die ihn etwa von einem intakten Blutkörperchen unterschieden. — Jetzt lässt sich auch unschwer eine scharfe Abgrenzung der Zellsubstanz gegen die Zerfallsprodukte, die Pigmentkörner, erkennen: eine zackige „Bruchlinie“, der meist der Contour des Pigmentkörneraggregates entspricht. Von der Bruchlinie nach dem unveränderten Teil des Erythrocyten hin sieht man dann wieder die oben beschriebene Veränderung des Zellleibes, wie sie den Zerfall überhaupt einleitete — ein Hinweis darauf, dass der destruktive Prozess noch weiter um sich greift. Thatsächlich findet man auch Erythrocyten, deren Zellleib bereits mindestens zur Hälfte sich zu Pigmentkörnern umgewandelt

hat, während der Rest noch unverändert homogen geblieben ist. Der Zerfall kann dann weiter fortschreiten und auf den ganzen Erythrocyten sich erstrecken, sodass als Endresultat des Umwandlungsprozesses ein mehr oder weniger ovaler Pigmenthaufen von der Grösse eines Erythrocyten sich ergiebt.

Während der beschriebenen Pigmentmetamorphose des Erythrocytenzellleibes hat auch der Kern eingreifende Alterationen erfahren; und zwar beginnen diese Veränderungen, wie ich aus den Bildern schliessen möchte, stets später als die Degeneration des Protoplasmas. Noch zu einer Zeit, wo bereits grosse Teile des Zellleibes zu Pigment umgewandelt sind, zeigt sich der Kern völlig intakt und lässt keine Veränderung in der Struktur oder der Färbbarkeit erkennen. Erst wenn der destruktive Prozess im Weiterschreiten bis in die unmittelbare Nähe des Kernes gelangt ist, tritt an diesem, wie es scheint, eine Schrumpfung ein; er verliert seine längliche Gestalt, gelegentlich wohl auch seine centrale Stellung, er wird unregelmässig und gleichzeitig derartig chromatophil, dass seine Struktur meist nur schwer zu erkennen ist: er wird also pyknotisch. Doch unterscheidet sich dieses verklumpte Chromatin von dem des intakten Erythrocytenkernes darin nicht unerheblich, dass es sich blasser färbt. Und an einem degenerierenden Erythrocyten konnte ich inmitten der Protoplasmareste und der Pigmentkörner einen fast völlig abgeblassten pyknotischen Kern beobachten. Ich möchte derartige Bilder auf das gleichzeitige Einwirken karyolytischer Prozesse zurückführen, die bis zum völligen Schwund des pyknotischen Kernes führen können, sodass, was ich mehrfach fand, inmitten des elliptischen Pigmenthaufens eine freie Stelle noch an den früheren Kern erinnert.

Neben diesem eben beschriebenen Verlauf scheint jedoch noch ein anderer Modus des Kernunterganges zu bestehen: ich konnte Bilder beobachten, in denen der Kern die Pyknose völlig vermissen liess. Der Kern, der noch im homogenen Protoplasma dicht an der Zerfallsgrenze lag, war verkleinert, geschrumpft und zeigte anstelle des Kerngerüstes

nur mehr unregelmässige, mehr oder weniger unter einander zusammenhängende Chromatinbrocken; die Kernmembran war noch erhalten. Andere Bilder zeigten den Kern nicht in dem Rest intakten Protoplasmas, sondern inmitten der Pigmentkörner, mit den gleichen Strukturveränderungen, d. h. also Zerstörung des Chromatingerüstes und scheinbarer Reduktion der Chromatinmenge. Da zudem in solchen Fällen die Chromatinpartikel sich blasser färbten, als im intakten Erythrocytenkern, so möchte ich hier neben der Karyorrhexis ebenfalls das Vorhandensein karyolytischer Prozesse vermuten, so zwar, dass in dem destruktiv veränderten Kern die kleineren Chromatinpartikel ihre Affinität zu „Kernfarbstoffen" bereits eingebüsst haben, während die gröberen und die Membran (der Contour des Kernes ist meist noch scharf) sie noch besitzen. — Durch völliges Abblassen der Kernreste kann dann derselbe Endeffekt herbeigeführt werden, wie bei den zuvor pyknotisch veränderten Kernen, der vollständige Schwund der Kerne.

Die Zeit, innerhalb welcher der Untergang des Kernes sich vollzieht, scheint in den einzelnen Fällen sehr verschieden zu sein: ich habe Erythrocyten gesehen, die erst zum Teil und noch bei weitem nicht vollständig zu Pigment sich umgewandelt hatten und bei denen vom Kern bereits keine Spur mehr übrig geblieben war. Und andererseits wieder fanden sich Pigmenthaufen von der Grösse und Gestalt eines Erythrocyten, in denen man den allerdings nicht mehr ganz intakten Kern sogar noch als zu einem Normoblasten gehörig erkennen konnte.

Eine bevorzugte Untergangsstätte scheinen die Erythrocyten, an denen die beschriebenen Veränderungen vor sich gehen, im Milzgewebe nicht zu haben; ich habe solche zerfallenden Blutscheiben an der Peripherie und in der Nähe charakteristischer Pigmentnester und ebenso auch völlig isoliert in der Pulpa inmitten intakter Blutkörperchen gefunden. Könnte man aus jenem ersten Befund vielleicht auch entnehmen, dass grössere Pigmentanhäufungen durch allmähliche vorzugsweise an einer Stelle des Reticulums stattfindende Aufspeicherung von fertigem Pigment und zer-

fallenden Erythrocyten entstehen, so bliebe dabei noch immer die Frage nach der Ursache der vielfach nesterweisen Deponierung der Zerfallsprodukte offen, für die ich keine befriedigende Antwort habe.

Es sei, bevor ich weitergehe, über das chemische Verhalten des Pigments berichtet. Oben wurde erwähnt, dass die Eisenreaktion an den zerfallenden Erythrocyten beginnt, sobald die Substanz des Erythrocyten in wirkliche Körnchen zerfällt. Das kann nicht überraschen, da diese Körnchen auch im Uebrigen das Gepräge von Pigmentkörnern tragen. Diejenige Partie des Pigmentkörneraggregats, welche dem noch unversehrten Erythrocyten, also der „Bruchlinie" zugekehrt ist, also wohl die jüngsten Pigmentkörnchen, zeigt die Reaktion nicht so deutlich wie die übrigen Körner. Man kann daraus mit Wahrscheinlichkeit entnehmen, dass sofort mit der morphologischen Vollendung des Pigments an ihm auch die Eisenreaktion erwacht. — Ich erwähne dies nur, weil es mir im Gegensatz zu stehen scheint zu M. B. Schmidt's[32]) Angabe, dass die morphologische und chemische Ausbildung des Pigments getrennte Wege gehen. Er fand bei seinen Experimenten am Frosch, dass das Pigment „trotz morphologischer Vollendung" lange Zeit noch eisenfrei ist, und dass die Eisenreaktion erst am 46. Tage nach der Extravasation auftrat. Wollte ich Schmidt's Notiz auch auf meine Befunde übertragen, so müsste ich für das Erwachen der Eisenreaktion in den Körnchen etwa an einem Pol einer degenerierenden Blutscheibe die Schmidt'schen 46 Tage und für die völlige Umwandlung eines Erythrocyten in eisenhaltiges Pigment einen enormen Zeitraum annehmen, der mir jedoch nicht wahrscheinlich ist. Vielmehr möchte ich wenigstens für meine Befunde an der gleichzeitigen morphologischen und chemischen Ausbildung des eisenhaltigen Pigments festhalten. Ob der Unterschied etwa darauf zurückzuführen ist, dass Schmidt die Pigmentmetamorphose an ausgetretenen HB-Tropfen beobachtete, vermag ich nicht zu entscheiden; in meinen Präparaten handelte es sich ja um ganze Blutscheiben,

also HB + Stroma. — Das Pigment der grösseren Haufen und Nester antwortet, wie zu erwarten, prompt auf die Eisenreaktion, allerdings in verschiedenem Grade. Körniges, zweifellos hämatogenes Pigment, das sich, wie Schmidt vom 70. Tage an fand, gegen den Eisennachweis refraktär verhielte, habe ich nicht beobachtet, mit Ausnahme der oben beschriebenen dunklen, sepiabraunen Pigmentbrocken, die bei Ferrocyankalium- und Salzsäure-Einwirkung völlig unverändert blieben. Die für Hämatoidin charakteristischen Farbenveränderungen bei Gegenwart concentrierter Mineralsäuren kamen ebenfalls nicht zur Beobachtung. Das Pigment blasste nur ab und löste sich allmählich auf. — Stellt man schliesslich noch die Frage auf, ob, wie Langhans, Quincke, Neumann, Skrzeczka, M. B. Schmidt und Dürck wollen, bei der Bildung des Hämosiderins auch in der Froschmilz die Einwirkung des lebenden Gewebes und seines Stoffwechsels in Betracht kommt, so könnte man dies mit einiger Wahrscheinlichkeit bejahen, da der ganze Vorgang der Pigmentmetamorphose sich in der Milzpulpa abspielt, die von dem Blut, dem Ernährungssaft *κατ' ἐξοχήν* durchtränkt wird.

Die oben beschriebenen Veränderungen der roten Blutscheiben, die zu ihrer Umwandlung in Hämosiderin führen, lassen einen nicht zu übersehenden Unterschied erkennen gegenüber den Angaben, wie sie ältere Forscher über die Pigmentmetamorphose freier Blutkörperchen gemacht haben. H. Müller, Rokitansky, Virchow u. a. beschreiben fast übereinstimmend, dass die Erythrocyten schrumpfen, sich „verdichten"; sie werden dunkler, spröder und gehen so in ein Pigmentkorn über; und zwar betrifft der Prozess das ganze Blutkörperchen auf einmal! — Eine eigenartige Stellung nehmen dann Arnold's und M. B. Schmidt's Befunde ein, die beide einen Austritt von HB-Tropfen aus dem Oikoid mit nachfolgender Pigmentumwandlung dieses frei gewordnen HB beobachteten. Arnold sah daneben auch Pigmentbildung an nur erst teilweise entfärbten Blutkörperchen. Schmidt

hält dagegen den HB-Austritt für unbedingt notwendig zur Einleitung der Pigmentmetamorphose. Da ich ähnliches nicht beobachtet habe, so kann ich mich nur darauf beschränken, auf die Befunde der beiden Forscher hinzuweisen und daran zu erinnern, dass sie frisches Material untersuchten, während ich an fixiertem arbeitete. Zwar habe auch ich tropfenförmige Gebilde mit HB-Färbung (Eosin etc.) in meinen Präparaten gesehen, doch stets nur an der Seite des Milzschnittes, die der Halbierungsebene (s. o.) entsprach. Sie sind offenbar bei der Halbierung des Organs (vor dem Einbringen in das Fixativ) durch Zerschneiden von Erythrocyten entstanden und stellen wohl ausgetretene HB-Tropfen dar oder vielleicht auch HB + Stroma, das sich etwa im Sinne des Ehrlich'schen Discoplasma zu rundlichen Gebilden geformt hat. — Noch ein Beobachter, dessen Stellung zur Frage nach der hämatolytischen Funktion der Milz oben bezeichnet wurde, sei besonders erwähnt, nämlich Latschenberger. Auch er beschreibt Uebergangsformen, die von den bisher bekannten abweichen, und mit denen meine Befunde einiges gemeinsam haben. Er sah in seinen Präparaten an roten Blutkörperchen, die zuvor der auslaugenden Wirkung des destillierten Wassers ausgesetzt worden waren, eine eigenartige Verschiedenheit im färberischen Verhalten, das zum Teil an Gabritschewkys Polychromatophilie[33]) erinnert. Er fand nämlich bei Doppelfärbung mit Hämatoxylin-Eosin Blutscheiben mit typischer Eosin-Tingierung, daneben solche, die sich gleichzeitig mit Eosin und Hämatoxylin, und endlich solche, die sich nur mit Hämatoxylin gefärbt hatten. Er führt diese Erscheinung — die ich übrigens in meinen Präparaten nicht gesehen habe — auf eine verschiedene Widerstandsfähigkeis der Erythrocyten gegen das destillierte Wasser zurück, so zwar dass die schwächeren ihren „eosinophilen" Blutfarbstoff ganz oder teilweise verloren und nur die mit Hämatoxylin sich färbende Substanz (Stroma?) behalten haben, während die resistenteren ihn festhielten und infolge davon mit Eosin sich färbten. Diese letzten resistenteren Formen sind für ihn nun ältere Individuen, als jene beiden anderen Arten, die jüngere Stadien

der Entwicklung darstellen*) — eine Schlussfolgerung, die Latschenberger zur Stütze seiner Hypothese von der ausschliesslich im kreisenden Blut stattfindenden Pigmentumwandlung der roten Blutkörperchen heranzieht. Im Anschluss daran citiert Latschenberger einen anderen Befund aus einer früher von ihm veröffentlichten Arbeit: er sah nämlich in Glycerinpräparaten Oikoide, die „nur teilweise mit intensiv gelben Körnchen gefüllt" sind; der Rest des Oikoids enthielt wohl noch unveränderten Blutfarbstoff, der allerdings durch das Glycerin leider ausgelaugt worden war. Und diese Bilder stellen, was für diese Arbeit am meisten in Betracht kommt, die Zwischenformen dar zwischen intakten roten Blutkörperchen und Pigmentkörnern, „nur sind sie", sagt Latschenberger mit Rücksicht auf seine Glycerinpräparate, „noch nicht in unverändertem Zustand gesehen worden". Ich glaube nun annehmen zu dürfen, dass ich in meinen Präparaten diese Zwischenformen „in unverändertem Zustand" gesehen habe. Denn, wie oben gesagt, habe ich Blutscheiben beobachtet, die sonst völlig intakt waren und nur an einer Stelle ein Zerbröckeln in Pigmentkörnchen erkennen liessen. Ich stimme daher völlig mit Latschenberger überein, wenn er sagt, „dass die Zerlegung des Blutfarbstoffes in die beiden Pigmente**) nicht gleichzeitig in allen Teilen des roten Körperchens beginnt, sondern es nimmt der Prozess an einer umschriebenen Stelle seinen Anfang; daselbst tritt der Zerfall in Kügelchen ein, und von da aus greift er allmählich auf das ganze Körperchen über". —

Doch möchte ich ihm nicht in allen Punkten beipflichten. Er spricht von Oikoiden, die von den Körnchen teilweise erfüllt sind, und weist damit, wenn ich seine Worte richtig deute, wohl darauf hin, dass der Zerfall in diese Körner innerhalb eines geschlossenen Raumes (innerhalb einer Mem-

*) Er deutet also diese Polychromatophilie sowohl nach ihrem Wesen als ihrer Bedeutung anders als Ehrlich, der in ihr kein Zeichen der Jugend der Blutscheiben, sondern eine Degenerationserscheinung sieht. cf. Ehrlich, Ueber schwere anämische Zustände. XI. Congr. f. inn. Med. 1892. Verhdlgen. p. 33 ff.

**) Latschenberger zieht auch das Hämatoidin in Betracht!

bran?) vor sich geht. Dagegen muss ich betonen, dass ich an meinen Bildern stets nur einen Zerfall in freie Körnchen gesehen habe. Wo die Pigmentmetamorphose begann, war ein Stück aus dem Ellipsoid der Blutscheibe ausgebrochen und diese Lücke mit Körnchen ausgefüllt, sodass ich keinesfalls von Oikoiden sprechen kann, die mit Körnchen mehr oder weniger „ausgefüllt" waren. —

Noch einen zweiten Punkt möchte ich hervorheben. Das oben beschriebene differente Verhalten zu Farbstoffen, das er als einen Ausdruck des verschiedenen Alters ansieht, fand Latschenberger nicht nur an den einzelnen Blutscheiben, sondern auch mehrfach neben einander an einem und demselben Blutkörperchen; es erschien also in solchem Falle die eine Partie desselben rot, die andere dagegen mit Hämatoxylin gefärbt. Unter Heranziehung des oben beschriebenen circumscript beginnenden körnigen Zerfalls schliesst er daraus, dass wie der Zerfall so auch „die Bildung der roten Blutkörperchen nicht in allen ihren Teilen gleichzeitig erfolgt, sondern dass einzelne Teile früher entstehen, älter sind als andere und auch in den Umwandlungen den übrigen voranschreiten". — Diese Schlussfolgerung nun scheint mir in hohem Masse hypothetisch. Denn wollte man aus meinen Befunden denselben Schluss ableiten, so würde sich zunächst ergeben, dass das HB-haltige Protoplasma des Erythrocyten überhaupt älter ist als der Kern, da stets am Zellleib die Dekonstitution der Blutscheibe begann. Nun setzte aber der Zerfall nicht diffus, sondern nur an einer oder mehreren Stellen ein; woraus man jetzt wieder entnehmen könnte, dass diese Partieen die ältesten Teile des Blutkörperchens wären; mit anderen Worten: die Blutscheibe würde sich aus einem Mosaik der verschiedenaltrigsten Bestandteile zusammensetzen — eine Vorstellung, die mit der jetzigen Anschauung von der Cytogenese wohl schwerlich vereinbar wäre. — Für den Kern käme ähnliches in Betracht. Wie oben gesagt, liess sich mehrfach inmitten von Pigmenthaufen ein Kernrest deutlich nachweisen; das spräche also für das grössere Alter des Protoplasmas, das ja dem Kern im Untergang vorausgegangen ist. In anderen Fällen war aber der Kern schon völlig

geschwunden, während noch Teile homogenen Protoplasmas unverändert persistierten; das würde also darauf hindeuten, dass diesmal der Kern als der ältere Teil eher zu Grunde gegangen wäre, als die genannten Partieen des Zellleibes.

Man könnte demnach höchst auffällige Differenzen in der Entstehung der einzelnen Blutscheiben ableiten, die aber wohl kaum den Anspruch auf Wahrscheinlichkeit machen könnten. Latschenberger sagt auch nicht, wie er sich cytogenetisch diese zeitlich differente Entstehung der einzelnen Partieen der Blutscheibe denkt. — Wollte man ferner die Elemente eines Organismus, — und ein solcher ist doch die Zelle und ebenso das Blutkörperchen, selbst wenn es keine vollwertige Zelle mehr darstellt — die früher zu Grunde gehen, als andere, für die unbedingt älteren, die anderen für später entstanden, für jünger halten, so müsste, wenn man einmal den menschlichen Organismus zum Vergleich heranziehen will, z. B. aus dem senilen Brand der Extremitäten sich entnehmen lassen, dass diese die ältesten Teile wären, während sie doch notorisch erst in einem relativ späteren Stadium der Entwicklung des Organismus entstehen. — Und es sterben doch schliesslich auch einmal Jünglinge früher als Greise, und sind darum nicht älter als diese!

Will man also den circumscript beginnenden Zerfall der Erythrocyten auf irgend einen diesen selbst innewohnenden Grund zurückführen, so glaube ich, wird man denselben nicht in dem verschiedenen Alter der Zellteile zu suchen haben, sondern vielleicht eher darin, dass wie im vielzelligen Organismus, so auch in der einzelnen Zelle besonders disponierte loci minoris resistentiae angenommen werden müssen, an denen dann die Senescenz der Zelle zuerst in Erscheinung tritt.

Wenn nun in dem beschriebenen Modus der direkten extracellulären Pigmentmetamorphose roter Blutkörperchen neben den bereits bekannten Möglichkeiten eine neue Form dieses Vorganges dargethan ist, so hat diese Beobachtung vielleicht insofern noch einige Bedeutung, als die Befunde

in der Pulpa der Milz gemacht sind. Bekanntlich hatten einige Forscher, Biondi und Latschenberger, eine lokale hämatogene Pigmentbildung in der Milz überhaupt in Abrede gestellt; beide liessen das Pigment ausserhalb der Milz entstehen und nahmen nur an, dass es vom Blutstrom in die Milz eingeschwemmt und hier abgelagert werde. Demgegenüber, glaube ich, kann man aus meinen Befunden entnehmen, dass dennoch in der Milz eine lokale hämatogene Pigmentbildung stattfindet. Wollte man, wie Biondi, einen Import des Pigments nach der Milz in Gestalt sideroferer Zellen, oder mit Latschenberger als freie im Blutstrom treibende Pigmentschollen annehmen, so müssten sich in den Gefässdurchschnitten doch reichlich derartige Gebilde finden, was aber, wie aus meinen Präparaten zu ersehen ist, nicht der Fall ist. Ich möchte deshalb trotz Biondi und Latschenberger glauben, dass die vor einem halben Jahrhundert von Kölliker und Ecker entdeckte hämatolytische Funktion der Milz noch immer zu Recht besteht, und dass ein Modus, nach dem die Umwandlung der Blutkörper in Pigment in der Milz vor sich geht, die direkte extracelluläre Pigmentmetamorphose ist. Dass diese aber nicht die einzige Möglichkeit der Umprägung des HB ist, möchte ich noch kurz berühren.

Bekanntlich sind Kölliker und Ecker durch den Befund von blutkörper- und pigmenthaltigen Zellen in der Milz zur Entdeckung der hämatolytischen Funktion dieses Organs überhaupt geführt worden, sodass dieser später von Langhans wohl am eingehendsten studierte Modus der hämatogenen Pigmententstehung doch vermutlich als ein imponierender Befund in der Milz zu erwarten ist. Deshalb war ich auch nicht wenig überrascht, als ich in der Milz der von mir untersuchten Winterfrösche blutkörperhaltige Zellen nur enorm selten fand. Die wenigen, die ich sah, zeigten das bekannte Bild: grosse lymphoide Zelle; der eingeschlossene Erythrocyt, verkleinert und „verdichtet", rief den Eindruck eines trüben Tropfens hervor; der Kern der Blutzelle war geschrumpft und hatte an Färbbarkeit eingebüsst. Diese globuliferen Zellen waren aber, wie

gesagt, enorm selten. Dagegen fanden sich in der Pulpa massenhaft Pigmentzellen, darunter viele mit deutlichen Zeichen des Zerfalles. Der Kern war vielfach an die Peripherie der Zelle gedrängt, das Chromatingerüst karyorrhektisch verändert, vielfach der Kern auch fast pyknotisch. Die eingeschlossenen gelben Pigmentkörner schwankten in der Grösse erheblich vom Umfang eines Erythrocytenkernes bis zu solcher Feinheit, dass eine diffuse Pigmentinfiltration der Zellsubstanz vorzuliegen schien. Nicht selten konnte man sehen, wie an derartig degenerierenden Pigmentzellen die Pigmentkörner durch Zerfall des Leucocytenprotoplasmas frei wurden.

Ich möchte dies scheinbar im Widerspruch zu Kölliker, Ecker u. a. stehende fast völlige Fehlen globuliferer Zellen in den von mir untersuchten Milzen so erklären: Eine Eliminierung von roten Blutkörperchen — und höchst wahrscheinlich in erster Linie alternder geschwächter Individuen — durch die Phagocytose der Milzzellen besteht, wie Kölliker, Ecker, später Hunter, Gabbi[34]) u. a. gezeigt haben. Diese Fähigkeit der Milzzellen kann durch ein spezifisches „Excitans", wie Toluylendiamin, gesteigert werden, sodass auch intakte Blutscheiben von den amöboiden Zellen aufgenommen werden (Gabbi). Bei der erheblichen Herabsetzung des Lebensprozesses, wie sie der Organismus des Kaltblüters im Winter erfährt, wird auch die phagocytäre Funktion der Milzzellen darniederliegen, sodass die alternden Erythrocyten ohne Ein- und Mitwirkung anderer zelliger Elemente selbständig zu Grunde gehen. Während sonst bei lebhafter Lebensthätigkeit im Amphibienorganismus die Phagocytose der Milzzellen und der physiologische Untergang alternder Erythrocyten sich kombinieren zu der Langhans'schen intracellulären Pigmentmetamorphose roter Blutkörperchen, ist im Winter die phagocytäre Thätigkeit der Milzzellen sistiert, und die Katabiose der Erythrocyten spielt sich extracellulär ab.

Die massenhaft sich findenden pigmenthaltigen Zellen würden dann vielleicht aus einer Periode lebhafteren Stoffwechsels und damit auch regerer phagocytärer Thätigkeit

der Milzzellen herrühren, die im Winter dem Untergang anheimfallen.

Es ist für mich eine ehrenvolle Pflicht, an dieser Stelle Herrn Geheim-Rat Eberth meinen ehrerbietigsten Dank auszusprechen für die Anregung, die er mir zu dieser Arbeit gegeben hat, sowie für die liebenswürdige Bereitwilligkeit, mit der er mir das Laboratorium seines Institutes und auch mehrfach Werke aus seiner Privatbibliothek zur Verfügung stellte.

Litteratur.

1. Breschet, citiert bei Virchow. Virch. Arch. Bd. 1. 1847.
2. Neumann, Beiträge z. Kenntnis d. pathol. Pigmente. Virch. Arch. Bd. 111. 1888.
3. Bruch, Untersuchungen über d. körnige Pigment. 1844. Citiert bei Virchow a. a. O.
4. Rokitansky, Lehrbuch d. Pathol. Anatom. 1846. Bd. I. pag. 170.
5. Virchow, Die Pathologischen Pigmente. Virch. Arch. Bd. I. 1847.
6. Kölliker, Ueber blutkörperchenhaltige Zellen. Zeitschrift f. wiss. Zool. Bd. I. 1849.
   —, Noch ein Wort über blutkörperchenhaltige Zellen. Zeitschrift f. wiss. Zool. Bd. II. 1850.
   —, Verhandlungen d. schweizer. naturf. Ges. Bd.?. War mir leider nicht zugänglich.
   Hasse-Kölliker, Beobachtungen über d. Capillargef. in entzündet. Teil. Zeitschrift f. rat. Med. Bd. IV. 1846.
7. Ecker, Zur Genesis d. Entzündungskugeln. Zeitschrift f. rat. Med. Bd. VI. 1847.
   —, Ueber d. Veränderungen, welche d. Blutkörperchen in d. Milz erleiden. Zeitschrift f. rat. Med. Bd. VI. 1847.
   —, Ueber blutkörperchenhaltige Zellen. Zeitschrift f. wiss. Zool. Bd. II. 1850.
8. Henle, Zeitschrift f. rat. Med. Bd. II. 1846.
9. v. Recklinghausen, Ueber Eiter- u. Bindegewebskörperchen. Virch. Arch. Bd. 28. 1863.
10. Preyer, Ueber amöboide Blutkörperchen. Virch. Arch. Bd. 30. 1864.
11. Lieberkühn, Ueber d. farblosen Blutkörper. Sitzungsbericht. d. Marburg. naturw. Gesellsch. 1868.
12. Langhans, Beobachtungen über d. Resorption v. Extravasaten u. Pigmentbildung in denselben. Virch. Arch. Bd. 49. 1870.
13. Orth, Zur Kenntnis d. braunen Induration d. Lunge. Virch. Arch. Bd. 58. 1873.

14. Arnold, Ueber Diapedese. Virch. Arch. Bd. 58. 1873.
15. Cordua, Ueber d. Resorptionsmechanismus in Blutergüssen. Berlin 1877.
16. Quincke, Zur Pathologie dès Blutes. Deutsch. Arch. f. Klin. Med. Bd. 27 (1880). Bd. 33 (1883).
17. Neumann, a. a. O.
—, Hämatoidin im Knorpel. Arch. f. Heilkunde. 1875. Heft 4.
18. M. B. Schmidt, Ueber die Verwandtschaft der hämatogen. u. autochthon. Pigmente etc. Virch. Arch. Bd. 115. (1889.)
—, Hämorrhagie und Pigmentbildung. Lubarsch-Ostertag, Ergebn. 1895.
19. Dürck, Veränderungen u. Altersbestimmung von Blutgen. im Centralnervensystem. Virch. Arch. Bd. 130. 1892.
20. Latschenberger, Das physiol. Schicksal der Blutkörperchen d. Hämoglobinblutes. Wien. Sitzungsber. Bd. 105. Abt. 3.
21. Biondi, Experiment. Untersuchungen über d. Ablagerung von eisenhalt. Pigment etc. Zieglers Beitr. Bd. 18. 1895.
22. Latschenberger a. a. O.
23. Hoyer, Ueber d. Bau der Milz. Morphol. Arbeit. (Schwalbe). Bd. III. Heft 2.
24. Pappenheim, Ueber Entwicklung u. Ausbildung der Erythroblasten. Virch. Arch. Bd. 145. 1896.
—, Abstammung u. Entstehung der rot. Blutzelle. Virch. Arch. Bd. 151. 1898.
25. M. Heidenhain, Neue Untersuchungen über Centralkörper etc. Arch. mikr. Anat. Bd. 43.
26. Démoor, Recherches sur la structure du tissu réticulé. Arch. de biol. Bd. 13. 1895.
27. Hoyer, a. a. O.
28. Billroth, citiert bei Hoyer.
29. Eberth, Die Pigmentleber der Frösche und die Melanämie. Virch. Arch. Bd. 40.
30. Pappenheim, a. a. O. Virch. Arch. Bd. 145.
31. Israel, Tod d. Gewebe. Berl. klin. Wochenschr. 1894. No. 11.
32. M. B. Schmidt, a. a. O. Virch. Arch. Bd. 115.
33. Gabritschewsky, Klinisch-hämatologische Notizen. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 27.
34. Gabbi, Ueber die normale Hämatolyse etc. Ziegl. Beitr. Bd. 14. 1893.

Lebenslauf.

Am 23. März 1876 wurde ich, Georg Curt Viktor Reich, evangelischer Konfession, als Sohn des Lehrers Carl Reich zu Halle a. S. (Provinz Sachsen) geboren. Von Michaelis 1885 an besuchte ich die Lateinische Hauptschule der Francke'schen Stiftungen zu Halle a. S., die ich Michaelis 1894 mit dem Zeugnis der Reife verliess.

Ich wandte mich dem Studium der Medizin zu und hielt mich während der 4 ersten Semester in Halle auf. Nach bestandener ärztlicher Vorprüfung begab ich mich nach Berlin. Daselbst blieb ich während des Wintersemesters 1896/97, um Ostern 1897 nach Halle zurückzukehren, wo ich seitdem studiere und auch die Staatsprüfung abzulegen gedenke.

Während des Sommersemesters 1897 und des darauffolgenden Wintersemesters war es mir vergönnt, längere Zeit im Pathologischen Institut des Herrn Geheimrats Prof. Dr. Eberth als Praktikant thätig zu sein, woselbst ich mich unter seiner persönlichen Leitung zum Zweck meiner Dissertation histologischen Studien widmete.

In den vergangenen Semestern besuchte ich Vorlesungen, Kliniken und Kurse bei folgenden Herren Professoren und Dozenten: in Halle: Bernstein, v. Bramann, Disse, Eberth, Eisler, Endres †, Fehling, Fränkel, Haasler, Harnack, v. Herff, v. Hippel, Hitzig, Leser, v. Mering, Roux, Weber, Wollenberg; in Berlin: Grawitz, Hertwig, Klemperer, Virchow.

Thesen.

I.

Die Milz besitzt eine hämatolytische Funktion.

II.

Eine Uebertragung der Tuberkulose durch sogenannte „germinative Infektion“ ist unwahrscheinlich.

III.

Bei inoperablen Mammacarcinomen oder inoperablen Recidiven solcher ist als ultima ratio die neuerdings in England angewandte Therapie: Oophorectomie und Verabreichung grosser Dosen Thyreoidin — zu versuchen.